

UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1932

N°

577

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1932

PAR

Henri JOURNE

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Diplômé de Médecine légale et de Psychiatrie de l'Université de Paris

Né à Marseille, le 5 Février 1908

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

du Paludisme dans la Malariathérapie

Président : M. GUILLAIN, Professeur

IMPRIMERIE C. SERRE

23, RUE DE ROCROY

PARIS (X°)

1932

UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1932

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1932

PAR

Henri JOURNE

Ancien Élève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Diplômé de Médecine légale et de Psychiatrie de l'Université de Paris

Né à Marseille, le 5 Février 1908

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE
du Paludisme dans la Malariathérapie

Président : M. GUILLAIN, Professeur

IMPRIMERIE C. SERRE

23, RUE DE ROCROY

PARIS (X^e)

1932

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	N...
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales ..	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	MARION.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale ...	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée..	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants ...	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses ...	LEMIERRE.
	LENORMANT.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	N...
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
	J.-L. FAURE.
Clinique gynécologique	OMBREDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	RATHERY.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	Pierre DUVAL.
Clinique thérapeutique chirurgicale ...	SERGENT.
Clinique propédeutique	Léon BERNARD.
Clinique de la Tuberculose	

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Neurologie et Psychiatrie	ALAJOUANINE.
Pathologie médicale	AUBERTIN.
Pathologie médicale	BÉNARD (Henri).
Pathologie chirurgicale	BROCQ.
Pathologie médicale	BRULÉ.
Pharmacologie	BUSQUET.
Pathologie chirurgicale	CADENAT.
Pathologie médicale	CATHALA.
Pathologie médicale	CHABROL.
Physiologie	CHAILLEY-BERT.
Pathologie médicale	CHEVALLIER.
Physique	DOGNON.
Pathologie médicale	DONZELOT.
Obstétrique	ECALLE.
Urologie	FEY.
Bactériologie	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale	GATELLIER.
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES.
Histologie	GIROUD.
Oto-rhino-laryntologie	HALPHEN.
Pathologie médicale	HARVIER.
Pharmacologie	HAZARD.
Anatomie pathologique	HUGUENIN.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Hygiène	JOANNON.
Chimie biologique	LABBÉ (Henri).
Pathologie médicale	LAROCHE (Guy).
Pathologie chirurgicale	LEVEUF.
Neuro-psychiatrie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie médicale	LIAN.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie chirurgicale	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale	MOURE.
Anatomie Pathologique	OBERLING.
Anatomie	OLIVIER.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Obstétrique	PORTES.
Pathologie chirurgicale	QUENU.
Physiologie	RICHET.
Chimie biologique	SANNIÉ.
Dermatologie et syphiligraphie	SEZARY.
Pathologie expérimentale et comparée...	TROISIER.
Pathologie médicale	VALLERY-RADOT.
	(Pasteur)
Obstétrique	VAUDESCAL.
Ophtalmologie	VELTER.
Obstétrique	VIGNES.

Clinique chirurgicale orthopédique de
l'adulte.....

MM.
MATHIEU.
HOVELACQUE.
MAUCLAIRE.
MULON.
VERNE.

Professeur sans chaire

III — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

	MM.
Obstétrique	LEQUEUX.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Histologie	RETTERRER.
Physique	ZIMMERN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

(ANNEXE)

A TITRE PERMANENT

	MM.
Clinique médicale	ABRAMI.
Clinique médicale	CHIRAY.
Clinique médicale	DEBRÉ.
Clinique médicale	DUVOIR.
Clinique chirurgicale	BASSET.
Clinique chirurgicale	CHEVASSU.
Clinique chirurgicale	HEITZ-BOYER.
Clinique chirurgicale	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale	PROUST.
Clinique chirurgicale	SCHWARTZ.
Clinique obstétricale	LE LORIER.
Clinique obstétricale	LÉVY-SOLAL.
Clinique obstétricale	METZGER.
Clinique obstétricale	GUENIOT.

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes	MAUCLAIRE, Professeur sans chaire.
Stomatologie	FREY.
Education physique	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Radiologie clinique	LEDOUX-LEBARD.
Puériculture	WEIL-HALLE.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui leur seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père.

A ma Mère.

A ma Fiancée.

A ma Famille.

A mes Amis.

A Monsieur le Professeur GUILLAIN
Professeur de Clinique des Maladies nerveuses

Qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.
En hommage de profond respect.

A Monsieur le Professeur FRIBOURG BLANC

Professeur au Val de Grâce

Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse, et nous a aidé de ses précieux
conseils. Qu'il veuille bien trouver ici,
l'hommage de nos sentiments très
respectueux et très reconnaissants.

A Monsieur le Docteur O. CROUZON

Médecien de la Salpêtrière

Qui a mis à notre disposition de
précieux documents pour cette thèse.
Qu'il veuille bien accepter ici, le
témoignage de notre gratitude et de
notre respectueux attachement.

A Monsieur le Docteur MOLLARET

Chef de Clinique à la Faculté

En expression de vive gratitude, pour
l'intérêt qu'il a bien voulu témoigner à
ce travail, et la constante sollicitude
dont il a fait preuve à notre égard.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

Stage : M. le Professeur DELBET

M. le Professeur WIDAL (In Memoriam)

Externat : M. le Docteur PISSAVY (In Memoriam)

M. le Professeur DELBET

M. le Docteur TOURAINE

M. le Docteur LEVANT

M. le Docteur GAUTIER

M. le Docteur GUILLEMOT

M. le Docteur O. CROUZON

A mes Maîtres de l'Institut Médico-légal
et de la Clinique des Maladies mentales

M. le Doyen BALTHAZARD, M. le Professeur CLAUDE

MM. les Docteurs DERVIEUX, PIEDELIÈVRE
DUVOIR et CELLIER

A mes Maîtres du Val de Grâce

INTRODUCTION

En dehors de l'intérêt primordial que présente la malarithérapie en tant que traitement de la paralysie générale et du tabès, elle peut nous apporter des notions nouvelles sur le paludisme. La malarithérapie nous permet en effet de faire une étude expérimentale du paludisme en inoculant à l'homme l'hémotozoaire que l'on va laisser évoluer librement dans le sang de l'individu, pendant le temps nécessaire pour obtenir un effet thérapeutique.

Notre étude portera surtout sur la fièvre tierce bénigne, causée par le *Plasmodium vivax*, puisque c'est ce dernier parasite que l'on utilise couramment. Rarement on a recours au *Plasmodium malariae*, agent de la fièvre quarte ; enfin, ce n'est en général qu'accidentellement que l'on a inoculé le *Plasmodium Praecox*, agent par trop dangereux de la fièvre tierce maligne.

Certes il y a des différences essentielles au point de vue biologique et clinique, entre le paludisme naturel et le paludisme que l'on inocule aux paralytiques généraux ; mais il y a malgré tout un grand nombre de faits que l'on peut rapprocher, ou opposer.

Dans cette étude, nous nous efforcerons de montrer ce que ces similitudes et ces différences nous apprennent sur le paludisme. Nous étudierons l'Inoculation, l'Incubation, l'évolution de la période fébrile, quelques mots de la thérapeutique de ce paludisme inoculé, enfin nous nous attacherons davantage à l'étude de l'immunité dans le paludisme.

CHAPITRE PREMIER

L'INOCULATION

Le Dantec, dans son précis de Pathologie exotique, écrit : « L'évolution complète des hématozoaires du paludisme paraît aujourd'hui nettement élucidée : l'homme serait l'hôte intermédiaire qui entretiendrait la vie asexuée, l'anophèle serait l'hôte définitif chez lequel s'accomplirait la vie sexuée ; le cycle serait ainsi fermé et pour faire du paludisme il faudrait à la fois les deux facteurs, homme et anophèle ».

Or la malariathérapie vient un peu modifier ces principes qui paraissaient si définitivement établis.

Dans la transmission du paludisme par le moustique, celui-ci absorbe du sang contenant l'hémotozoaire sous forme de gamètes mâle et femelle ; dans l'estomac du moustique seulement, ces gamètes peuvent accomplir leur fonction sexuelle, c'est-à-dire que gamètes mâle et femelle se conjuguent, donnent un oocinète qui après avoir traversé l'estomac du moustique, donne un zygote dans lequel se forment des sporozoïtes. Ces sporozoïtes envahissent les

glandes salivaires du moustique et pourront ainsi inoculer l'homme que l'anophèle infesté va piquer.

Or, dans la malariathérapie, nous prenons le sang d'un individu en accès que nous inoculons à un individu sain. Il n'y a pas de cycle d'évolution sexuée ; l'hématozoaire se multiplie dans le sang de l'individu, par schizogonie, c'est-à-dire qu'il y a reproduction asexuée : Les schizontes qui s'échappent des globules rouges parasités, vont parasiter de nouveaux globules rouges et recommencent le cycle, en se divisant. On inocule ces schizontes à un nouvel individu, en prenant le sang de l'individu en accès, et après une période d'incubation de quelques jours le cycle asexué continuera. Et ainsi la même souche servira à inoculer successivement de très nombreux individus. Dans les centres de malariathérapie, c'est par centaines que l'on peut compter les passages d'une souche, sans qu'on n'ait jamais constaté d'atténuation marquée de la virulence de l'hématozoaire. A titre d'exemple, nous signalons qu'il existe une souche, venant d'un malade rapatrié du Gabon, et qui est utilisée au Val-de-Grâce et à l'asile Ste-Anne depuis 1925.

Quelles sont les conclusions que nous pouvons tirer de ces faits ?

1°) La faculté de multiplication de l'hématozoaire n'est pas diminuée par cette évolution asexuée continue, sans que cette reproduction ne soit jamais stimulée par un cycle d'évolution sexuée dans le corps du moustique.

2°) Ce mode de transmission artificiel du paludisme amène à poser l'hypothèse d'un mode de transmission naturel du même ordre :

Fribourg-Blanc, Mayr, se sont demandés s'il n'était pas possible que les puces, les punaises, aspirant le sang d'un malade, contenant des hématozoaires, puissent transmettre la malaria à un individu sain qu'elles iraient piquer quelques instants après.

Cette hypothèse paraîtra plus solide, si on rappelle les inoculations positives obtenues par Fribourg-Blanc, Bignami. Ces auteurs, au lieu d'injecter une quantité assez importante de sang, 2 à 5 cc comme on le fait habituellement, en ont injecté une seule goutte avec succès.

L'anophèle ne serait donc plus l'agent unique et indispensable de la transmission de la malaria ; mais encore les insectes piqueurs qui, ne jouant que le rôle de vecteurs des hématozoaires, rempliraient exactement le rôle de la seringue et de l'aiguille qui aspirent le sang de l'individu contaminé et l'inoculent par piqûre sous la peau de l'individu sain. L'insecte ne serait d'ailleurs virulent que pendant le temps assez court où l'hématozoaire peut vivre dans une goutte de sang isolée du corps humain. Nous verrons que la durée de cette existence est relativement réduite.

Ce paludisme naturellement transmis serait d'ailleurs analogue au point de vue biologique et clinique au paludisme expérimental.

Les malarialogistes admettent d'ailleurs la possibilité de ce mode de transmission, dont le rôle ne paraît pas négligeable dans l'épidémiologie du paludisme. Il n'y a qu'à songer aux conditions d'hygiène dans lesquelles vivent les indigènes, couverts de poux, de punaises, pour réaliser les conditions favorables à la transmission du paludisme par ce procédé.

3°) Ces modes d'évolution différents : asexué dans le cas du paludisme expérimental ; sexué dans le cas du paludisme transmis par le moustique, entraînent des différences dans la biologie du parasite, et par ce fait dans l'évolution clinique du paludisme.

Au point de vue *biologique*, voici les principaux faits à signaler :

Les gamètes qui se forment dans le cas de paludisme naturel, murissent et attendent dans la circulation les conditions favorables à leur évolution ultérieure. Mais ils ne durent pas indéfiniment, et si restant dans le sang de l'individu, ils ne passent pas dans le corps du moustique, ils dégénèrent et même disparaissent.

Il semble bien qu'il se passe le même phénomène dans le paludisme expérimental. Lorsqu'on examine le sang des malades impaludés artificiellement, on constate l'absence de gamètes. Ceux-ci disparaîtraient suivant la loi biologique générale, n'ayant plus à assurer leur fonction de reproduction.

L'hypothèse de Dionisi sur la formation des gamètes,

nous donne une autre explication de la disparition de ces derniers dans le sang des malades impaludés expérimentalement. C'est l'anophèle qui, au moment même de la piquûre, préparerait sur l'homme tous les sporozoïtes destinés à se transformer en gamètes ; ces sporozoïtes s'accumuleraient dans les organes internes et se développeraient plus tard. Quand le nombre des sporozoïtes transmis par l'anophèle est épuisé, la formation des gamètes cesse. Or, dans le paludisme expérimental, il n'y a plus de moustiques pour permettre cette formation de gamètes.

Cette absence de gamètes est admise par tous les auteurs, mais on peut trouver dans le sang de l'individu contaminé des formes gamétoïdes. Il en résulte des conséquences importantes :

La transmission du paludisme par les moustiques, nécessite la présence de gamètes dans le sang, puisque sans eux il n'y a pas d'évolution sexuée possible. La rareté, ou l'absence de gamètes, doit donc entraîner la difficulté ou l'impossibilité de transmission de ce paludisme par les moustiques.

Pour Engel, cette transmission serait possible alors que la souche n'a pas subi de nombreux passages, elle deviendrait impossible lorsque des passages nombreux ont épuisé la formation de gamètes.

Des expériences nombreuses ont été faites à ce sujet : On fit piquer des malades par des anophèles nourris du sang de paralytiques généraux déjà impaludés ; les ré-

sultats furent négatifs pour Mme Brazilä-Vivaldi. Kirschbaum et Mühlens, déclarent que l'infection anophélique est possible, mais très rare. En pratique, la conclusion de Wagner von Jauregg est vraie ; le paludisme inoculé ne crée pas d'endémie.

4°) La malariathérapie nous montre qu'il ne faut pas confondre la présence de parasites au microscope et le pouvoir infectant.

Les travaux de Mayr ont montré en effet que l'on réussissait des inoculations artificielles avec un sang sur lequel les recherches microscopiques les plus attentives n'ont pas révélé la présence d'hématozoaires. Fribourg-Blanc a réussi plusieurs inoculations positives dans les mêmes conditions. Existerait-il des formes de parasites invisibles qui assureraient la transmission du paludisme ?

5°) Enfin les inoculations artificielles apportent à la *théorie pluraliste*, un argument manifeste. Rappelons d'abord ce qu'est cette théorie pluraliste, en opposition à la théorie uniciste :

Pour ces derniers, les 3 plasmodiums, *vivax*, *malariae* et *praecox*, ne formeraient qu'une seule espèce qui se modifierait suivant certaines conditions et prendraient les trois formes, *vivax*, *malariae* et *praecox*.

Pour les Pluralistes, il y aurait au contraire trois espèces de parasites bien différentes les unes des autres, incapables de se modifier. Or, dans les multiples passages que l'on fait, de *Plasmodium vivax*, ou encore de *Plasmo-*

dium Malariae agent de la fièvre quarte, on n'observe jamais aucune transformation du parasite d'une espèce dans l'autre. Le Plasmodium vivax reste morphologiquement du plasmodium vivax, et donne un type clinique toujours le même caractéristique de la fièvre tierce bénigne.

Après ces considérations générales sur l'inoculation, voyons quelques détails, qui offrent un intérêt dans l'étude du paludisme :

Le sang du malade infecté est inoculé, soit immédiatement à l'individu sain, mais dans d'autres cas le sang doit être conservé pour être inoculé plus tardivement.

Nous étudierons ainsi :

1° Le choix du donneur.

2° Les voies d'inoculation.

3° La conservation du sang parasité.

1°) *Le choix du donneur.*

C'est un problème qui se posait plus fréquemment au début de l'application de la malariathérapie.

Actuellement on s'adresse à un malade en accès, qui lui-même a été inoculé avec une souche bien connue de parasites, laquelle au cours de multiples passages a fait la preuve de sa bénignité.

Une précaution cependant, pour obtenir une inoculation positive. Il faut éliminer comme donneur les sujets ayant déjà été malariés et ayant reçu de la quinine.

Mais il n'en est plus de même lorsqu'on s'adresse à

un paludéen, qui a contracté son paludisme dans une région endémique, où cet individu est susceptible d'avoir contracté non pas seulement la tierce bénigne, ou la fièvre quarte, mais encore la tierce maligne. Il faut s'assurer d'une façon absolue que l'individu n'est pas porteur du germe de ce type de fièvre : le *Plasmodium Præcox*. Pour cela, en dehors de l'étude clinique du paludisme, on fera de nombreuses lames où l'on recherchera les corps en croissant, caractéristiques.

Malgré des examens attentifs, ce *plasmodium præcox* peut passer inaperçu ; Fribourg-Blanc a rapporté l'observation d'une inoculation accidentelle de *Pl. Præcox*. Il injecta à un malade le sang d'un paludéen récemment arrivé du Soudan. L'examen microscopique n'avait révélé que du *plasmodium vivax*, dans le sang du donneur. Après trois accès de fièvre bénigne, chez l'inoculé, la température se maintint au-dessus de 40° et on découvrit dans le sang des corps en croissant caractéristiques. Cet accès pernicieux a entraîné la mort du paralytique général.

Il faut retenir de cette observation deux déductions :

— l'une au point de vue pratique : il faut examiner le sang des malades en accès de façon à interrompre la fièvre, dès qu'apparaissent des *Pl. Præcox* ; lorsqu'on n'est pas absolument sûr de la souche.

— l'autre au point de vue de la biologie de l'hématozoaire. Il semble, en effet, qu'à la faveur des premiers accès de tierce bénigne provoqués chez l'inoculé, l'agent

de la tierce maligne se soit réactivé, tant au point de vue clinique qu'à l'examen hématologique devenu positif. Le donneur était porteur des 2 germes : pl. Vivax et pl. Præcox ce dernier n'étant pas apparu lors de l'examen des frottis pratiqués au moment du choix de la souche.

Pour terminer cette partie, nous dirons que lorsqu'on s'adresse à un donneur faisant une série d'accès, on n'a pas constaté de faits intéressants, dus à la forme de parasite que l'on injectait. Cette forme variant cependant notablement avec le stade évolutif. Le moment de la prise de sang n'a donc aucune influence sur l'évolution du paludisme chez l'inoculé.

2°) *Les voies d'inoculation.*

Deux voies sont actuellement utilisées d'une façon courante :

a) la voie sous-cutanée.

Ce procédé donne des résultats excellents. On injecte en moyenne 3 à 5 cc de sang, dans le tissu sous-cutané de l'individu à impaluder ; mais nous avons vu qu'on pouvait obtenir des résultats positifs avec des doses beaucoup plus minimes : une goutte.

Deux remarques importantes sont à faire :

1° Le temps d'incubation est en général plus long que dans l'inoculation par voie intra-veineuse.

2° Il se produit très souvent dans les 24 heures après

l'injection une légère élévation thermique, plus nette à étudier dans l'inoculation par voie intra-veineuse.

b) la voie intra-veineuse.

On utilise 1 à 2 cc de sang que l'on injecte dans la veine du malade à inoculer ; mais certains auteurs ont employé des quantités beaucoup plus grandes, donnant lieu à des phénomènes intéressants pour la biologie du parasite.

Lorsqu'on s'adresse à des quantités assez faibles de sang, 1 à 2 cc, le malade présente cette élévation thermique que nous avons déjà signalée dans l'injection sous-cutanée. Dans les 24 heures qui suivent l'injection, la température peut monter à 38°5 ; 39° puis tout rentre dans l'ordre pendant le temps qui correspond à la période d'incubation.

Cette élévation thermique est d'interprétation difficile. Est-elle comparable à l'élévation thermique due à un choc protéinique banal ; ou bien peut-on parler de la toxine pyretogène du plasmodium qui entraînerait le crochet thermique ?

En tous cas le rôle du plasmodium est indubitable, car on obtient rarement de pareilles élévations de température par simple injection de sang non parasité.

Les résultats obtenus avec les injections de fortes quantités de sang, sont plus intéressants encore. Eustatziu et Ionesco en Roumanie ont fait sur une grande échelle des transfusions de sang avec donneur en accès, injectant 250

à 300 cc de sang parasité par du *plasmodium matariæ*.
Voici leur conclusion :

« Par une transfusion directe l'accès fébrile de malaria quarte peut se transmettre d'un individu en cours d'accès, à un autre individu indemne de malaria, ou tout au moins sans accès fébrile ».

Il y a dans ce cas « transmission », parce qu'on n'a fait que transplanter dans un nouvel organisme sain, une assez grande quantité d'hématies contenant l'hématozoaire en évolution.

On peut en déduire des notions importantes quant à la pathogénie de l'accès palustre ; celui-ci serait dû au choc protéinique provoqué par la libération d'albumines hétérogènes lors de l'éclatement des hématies. D'ailleurs, lorsqu'on pratique la transfusion en plein frisson, on transfuse en même temps que l'hématozoaire, les albumines dues à la destruction des hématies, le déclenchement de l'accès fébrile a lieu comme lorsqu'on injecte par voie intra-veineuse du sérum hétérogène.

Les auteurs roumains ont constaté aussi un retard de quelques heures, de l'accès du receveur sur celui du donneur. Ils expliquent ce phénomène, par l'entrave à l'évolution normale de l'hématozoaire par suite de son passage d'un milieu où il était acclimaté dans un milieu neuf.

En faisant des numérations de parasite, les auteurs ont montré que la quantité de parasite par mmc dans le

sang du receveur était celle assignée par Ross et Thomson pour le déclanchement des accès.

c) Une voie qui n'est d'ailleurs pas utilisée pratiquement, est la voie *intra rachidienne*.

Elle a été utilisée par Marinesco et Swift.

Ici encore hyperthermie après l'injection, puis amendement pendant la période d'incubation, et départ des accès, comme pour les autres voies utilisées plus habituellement.

Les auteurs n'ont pas obtenu de résultats thérapeutiques meilleurs ; mais ils font remarquer que la barrière hémato-encéphalique, si électivement fermée pour les substances cantonnées dans la circulation générale, semble être au contraire assez largement ouverte dans le sens inverse, si bien que non seulement les matières colorantes, les anticorps, mais encore l'hématozoaire du paludisme peuvent sortir du canal céphalo-rachidien pour être versés dans le torrent circulatoire.

Ducosté et Coulloudon ont pratiqué l'inoculation intracérébrale, ainsi que l'inoculation intraventriculaire, réalisant encore par une voie détournée l'introduction de l'hématozoaire, dans le seul milieu de l'organisme où il puisse se développer : le sang.

d) Nous signalerons dans les voies d'inoculation les cas de paludisme congénital signalés dans la malaria provoquée.

Schadow a rapporté l'observation typique d'un nouveau-né, ayant présenté un paludisme manifeste alors que la mère avait été impaludée avant son accouchement. Le paludisme congénital semble ici formellement démontré, le nouveau-né n'ayant pu être inoculé par une autre voie dans cette région non endémique où il était né.

L'infection se produirait par rupture accidentelle des vaisseaux placentaires, soit pendant la grossesse, soit au moment de l'accouchement.

En dehors de ces ruptures vasculaires, l'hématozoaire ne pourrait pas franchir la barrière placentaire.

3° La conservation du sang parasite.

L'expansion prise par la malariathérapie, nécessite parfois le transport du sang parasité. Les thérapeutes en cherchant à conserver au parasite sa virulence en dehors de l'organisme, ont de nouveau repris la question de la culture des plasmodies. La malariathérapie, a permis d'ailleurs de vérifier le pouvoir infectant de ces parasites conservés.

Bass, Johns, Ziemann et Thomson, sont arrivés à cultiver l'hématozoaire, puisqu'ils obtenaient in vitro plusieurs générations.

Nous n'insisterons pas sur les techniques, mais nous remarquerons que ces auteurs ont conseillé de se débarrasser, pour la culture, des globules blancs qui gênent le développement du parasite. D'autres auteurs ont conseillé

d'inactiver le sérum par un chauffage d'une heure à 45°, attribuant au sérum une action antiparasitaire qui gêne le développement du parasite. Ce dernier point a été précisé plus récemment par Peroprokow et Kirschbaum, qui ont montré que la conservation du parasite dépend essentiellement du moment où l'on a recueilli le sang de l'individu impaludé. Le sérum du sang impaludé agit *in vitro* d'une façon néfaste sur les plasmodies, selon la teneur en « parasitolyse », teneur qui est très différente selon les différentes phases du cycle évolutif du parasite. Ce pouvoir est d'autant plus élevé que l'on est plus près du dernier accès. On expliquerait ainsi bien des échecs de conservation du parasite dans le sang impaludé,

Nous rapprocherons ces faits de l'étude de Carnot Abrami et Senevet, qui ont démontré *in vitro*, l'action schizontolytique du sérum de paludéens en accès.

Quelle est la température optima pour la conservation du parasite ? Pour les anciens auteurs elle serait de 37° c, mais Kauders et d'autres auteurs ont montré récemment que c'était à 4° c que le parasite se conservait et se cultivait le mieux. James a d'ailleurs montré qu'à cette température, le parasite évoluait chez le moustique infecté, et même qu'à cette température l'infection se conservait plus longtemps.

Les cultures dans les milieux à la gélatine montrent encore un point intéressant dans la biologie de l'hématozoaire. Dans ces milieux, le parasite se conserve vivant, et

est capable de transmettre l'infection jusqu'à 5 jours 1/2. Il est donc susceptible de vivre en anaérobiose.

Quel est le comportement des parasites dans le sang conservé ?

Horn et Kauders se sont attachés à cette étude dans les cultures du parasite dans le sang citraté, à l'agar-agar, ou encore dans le sang gélatiné.

Ils ont constaté au moment du prélèvement, des formes de parasite purement intra-globulaires, avec le manque de gamètes si particulier à la malaria thérapeutique. Douze heures après, on constate que dans le sang étudié, les plasmodies marquent une tendance progressive des formes schizogoniques, à se muer en formes rondes extra globulaires ressemblant énormément aux gamètes de *Plasmodium vivax*, immobiles. Il y a donc là l'apparition d'une forme de défense et de résistance prenant naissance sous l'action de conditions vitales défavorables. Ce processus s'accroît d'autant plus que le sang paludéen séjourne plus longtemps dans le milieu extérieur. L'auteur ne peut préciser ce que deviennent ces formes gamétoïdes lors de l'impaludation de l'homme ; mais il insiste sur ce fait qu'il ne faut pas confondre ces formes gamétoïdes avec les vrais gamètes.

Telles sont les recherches suscitées par la conservation du sang parasité, nous ne ferons qu'énumérer les procédés employés pratiquement par les malariathérapeutes :

1°) Procédé du sang citraté.

2°) Procédé du sang défibriné à l'agar.

3°) Procédé du sang gélatiné.

4°) Procédé du sang défibriné dextrosé.

Les inoculations pratiquées avec du sang ainsi conservé, conduisent parfois à des échecs ; il y aurait intérêt à améliorer ces techniques en tenant compte des résultats énoncés plus haut, à savoir :

Faire la prise de sang, à un moment le plus éloigné possible des accès, pour éviter l'action schizontolytique du sérum.

Conserver le sang parasité à la température de 4° c, et non à la température du corps, comme il est recommandé dans tous les procédés classiques.

CHAPITRE II

L'INCUBATION

Il y a entre l'inoculation du parasite et la période d'apparition des accès, un temps d'incubation de durée très variable.

Ce temps d'incubation représente-t-il le temps nécessaire au parasite pour atteindre dans le sang le nombre critique assigné par Ross et Thomson, pour le déclanchement des accès ? Cette hypothèse est assez difficile à démontrer formellement, voyons en tout cas les facteurs qui agissent sur ce temps d'incubation :

Nous avons vu dans le chapitre précédent que lors d'inoculation par transfusion de 250 à 300 cc de sang, il n'y avait pas de temps d'incubation. Dans ce cas les parasites atteindraient immédiatement le nombre critique.

Avec les modes d'inoculation classiques, par voie sous-cutanée ou intra-veineuse, on constate en général que le temps d'incubation est plus court pour la voie intra-veineuse que pour la voie sous-cutanée.

Ces temps sont en moyenne de 3 à 7 jours pour l'in-

jection intra-veineuse et de 8 à 20 jours et même davan-
tage pour les injections hypodermiques.

Ces chiffres sont d'ailleurs en rapport avec les chiffres
calculés approximativement dans le cas du paludisme
naturel.

Quelles sont les causes de cette variabilité extrême,
dans les temps d'incubation ?

On pourrait invoquer l'influence du moment de la
prise de sang, qui saisit le parasite dans un stade donné
de son cycle évolutif, stade qui serait plus ou moins fa-
vorable à son développement dans le nouvel organisme.
Mais on a constaté très souvent que deux malades inoculés
avec la même seringue de sang, la même technique, pré-
sentaient des durées d'incubation très différentes. Ces faits
ont été constatés aussi bien par voie intra-veineuse, que
par voie sous-cutanée.

L'influence de l'individu inoculé est donc manifeste ;
il y a une réaction de l'organisme infecté qui allonge ou
diminue le temps d'incubation.

Nous avons étudié ce phénomène en impaludant simul-
tanément un individu malarié 6 mois auparavant, et un
individu antérieurement vierge de tout paludisme. Chez
le premier le temps d'incubation a été de 5 jours plus
long que chez le second.

Dans ce cas il semble que l'immunité acquise par le
premier individu, ait provoqué une prolongation du temps
d'incubation en s'opposant au développement du parasite.

Mais chez deux individus antérieurement vierges tous les deux d'atteinte paludéenne, quels facteurs peuvent intervenir pour modifier le temps d'incubation.

Est-ce l'immunité naturelle, non spécifique, que l'on trouve dans tout organisme. Nous pouvons faire entrer dans ces processus de défense naturelle, la notion des agglutinines et iso-agglutinines, qui expliquent l'influence des groupes sanguins sur la durée d'incubation de la malaria.

Suivant la compatibilité ou l'incompatibilité des groupes du sang du donneur et du receveur, les temps d'incubation seront moins ou plus longs.

Dans le cas de groupes compatibles, les globules rouges du donneur ne seront pas agglutinés dans l'organisme du receveur, on conçoit que les parasites se développeront ainsi beaucoup plus librement.

Au contraire, dans le cas où les groupes sont incompatibles, les globules rouges du donneur seront agglutinés dans l'organisme du receveur, et les parasites seront gênés dans leur multiplication, et dans leur diffusion dans l'organisme de l'inoculé.

Cette étude de l'influence des groupes sanguins a fait l'objet de nombreuses expériences, et les statistiques établies par Wagner von Jauregg, Welthmar, montrent par leurs chiffres la différence très nette des temps d'incubation. Pour Welthmar, ce temps serait doublé dans le cas

d'incompatibilité des groupes sanguins du donneur et du receveur.

L'étude du paludisme expérimental permet d'apporter quelques notions nouvelles sur cette question assez discutée du paludisme à incubation prolongée. Le paludisme expérimental a montré qu'en règle générale l'incubation ne se prolonge pas au-delà de 20 à 22 jours ; mais James a signalé les cas de quatre paralytiques généraux impaludés par des anophèles et qui ont présenté une incubation de 6 à 9 mois. Bien que cette longue durée nous paraisse exceptionnelle, ces faits n'en seraient pas moins une démonstration formelle du paludisme à incubation prolongée.

Y aurait-il, pendant cette période, évolution normale du parasite qui ne déterminerait pas d'accès thermiques ; c'est ce qu'a constaté Lambert chez des paralytiques généraux impaludés, et dont le sang contenait de nombreux parasites en évolution, alors qu'ils n'avaient pas d'accès thermiques. Pour Laveran il y aurait plutôt une période de latence du parasite, qu'une période d'incubation vraie.

L'existence de ces périodes d'incubation prolongée est importante à connaître en pratique, pour faire un diagnostic de paludisme, chez un individu qui après un séjour dans un pays à malaria, présente alors qu'il a quitté ce pays depuis cinq ou six mois, son premier accès de paludisme. Ces faits restent malgré tout exceptionnels.

Pour terminer ce chapitre nous dirons que l'on peut

agir artificiellement sur la période d'incubation. L'injection d'adrénaline, entre autres moyens, semble raccourcir le temps d'incubation. Nous reviendrons plus loin sur son mode d'action.

CHAPITRE III

ÉVOLUTION DE LA PÉRIODE FÉBRILE

Nous ne ferons pas dans ce chapitre une description clinique complète du paludisme inoculé ; nous réservant d'insister sur les points nouveaux de la biologie du parasite.

Comme il est habituel dans la fièvre tierce bénigne, la période d'apparition des accès francs est précédée d'une période fébrile à laquelle on peut donner le nom de *période de fièvre d'invasion*. Il y a pendant 3 ou 4 jours une série d'oscillations thermiques irrégulièrement ascendantes et à rémissions incomplètes. La température atteint ainsi un maximum de 38°5-39° sans s'accompagner des phénomènes subjectifs qui apparaissent lors des accès. Cette période est d'ailleurs plus ou moins nette, soit qu'elle soit très courte : une seule journée ; soit que la température reste au-dessous de 38° ; soit même qu'il n'y ait pas du tout d'élévation de température et le paludisme commence immédiatement par les accès.

Au cours de cette période on ne trouve pas de parasites à l'examen des lames de sang.

Pour la *période des accès*, nous remarquerons simple-

ment que les stades cliniques : frisson, chaleur et sueurs sont souvent moins intenses et moins nets que dans le paludisme spontané.

Etudions de plus près le *rythme des accès* :

Le plasmodium vivax évolue en 48 heures environ, c'est-à-dire qu'il faut régulièrement 48 heures pour que les jeunes schizontes qui au cours du dernier accès ont parasité les globules rouges sains, se développent, puis se divisent en mérozoïtes, lesquels vont provoquer le nouvel accès en faisant éclater les globules rouges qui les contiennent. Les mérozoïtes vont se fixer sur de nouveaux globules rouges pour recommencer leur cycle évolutif.

Pour Abrami et Senevet qui ont étudié la pathogénie de l'accès palustre, l'éclatement des corps en rosace précéderait de quelques heures l'apparition de l'accès thermique ; mais il n'en reste pas moins une périodicité superposable des accès thermiques et de l'éclatement des corps en rosace.

Donc toutes les 48 heures environ, c'est-à-dire un jour oui, l'autre non, on doit voir apparaître chez le malade impaludé un accès. Il en est régulièrement ainsi dans la fièvre tierce bénigne naturelle, mais il n'en est pas toujours de même dans la tierce bénigne inoculée où l'on constate une succession en général un peu moins régulière des accès. Encore cette irrégularité signalée par différents auteurs, semble dépendre :

1°) de la souche : certaines souches donnent des accès

plus réguliers que d'autres souches ; c'est ainsi que la souche utilisée au Val-de-Grâce donne une série d'accès beaucoup mieux rythmés que la souche utilisée à la Salpêtrière ;

2°) du sujet : les accès sont beaucoup plus réguliers lors de la première impaludation, que lors des réimpaludations où les processus d'immunité interviennent pour troubler l'évolution de l'hématozoaire.

Certains auteurs ont constaté des écarts de 6 à 8 heures sur l'horaire prévu des accès ; mais ce que l'on note plus habituellement c'est la tendance qu'ont les accès à se rapprocher. L'accès survenant une heure avant l'heure que pouvait faire prévoir le moment d'apparition du précédent accès.

Les accès ont donc parfois le type tierce simple, mais très souvent il y a des accès quotidiens c'est-à-dire double tierce. Mais au cours de la série des accès on constate le passage d'un type d'accès, à l'autre type, en dehors de toute influence médicamenteuse.

On peut voir des accès de double tierce au début devenir plus tard tierce simple, mais ce qu'on constate plus souvent c'est le passage du type tierce simple au type quotidien. Dans ce dernier cas on peut même voir apparaître, au début pendant le jour intermédiaire à deux accès typiques un petit crochet fébrile faisant prévoir l'apparition des accès à type quotidien. Il semble, d'après ces types de température, qu'une souche de parasites à l'état

de vie latente soit stimulée par les accès provoqués par la première souche en évolution.

Comment expliquer cette irrégularité relative des accès?

Voyons d'abord quelles explications donnent les malarialogistes à la succession quotidienne des accès, que l'on rencontre souvent aussi dans la tierce bénigne naturelle :

On trouve dans le sang deux générations de parasites évoluant indépendamment l'une de l'autre. La fièvre quotidienne n'est donc qu'une double tierce, qui peut devenir tierce simple si on détruit une génération de parasites par un traitement approprié ; parfois d'ailleurs une des générations disparaît spontanément et la fièvre revient à la forme simple. D'autres fois au contraire, après un ou deux accès tierce, le malade présente des accès quotidiens.

Etant donnée la régularité d'évolution du plasmodium il faut admettre que dans chaque cas il existe deux générations distinctes de plasmodes : les auteurs n'admettent pas que la fièvre résulte d'une avance ou d'un retard d'évolution de quelques parasites. Il y a donc infection surajoutée, le malade ayant été inoculé à nouveau par un autre moustique ; ou bien s'il se trouve en dehors des foyers de malaria lorsqu'apparaissent des accès quotidiens, il faut admettre qu'une des générations était à l'état latent et a été réveillée par les accès thermiques de la génération en évolution.

Dans le cas du paludisme inoculé, les faits ne sont

pas aussi simples. Marchoux dit dans son livre : « de même, l'inoculation à une personne indemne, de sang provenant d'un malade atteint de double tierce, entraîne l'éclosion d'une double tierce ». Or ce fait est loin d'être démontré par les multiples inoculations artificielles que permet d'exécuter la malariathérapie. On ne peut prévoir d'après le type des accès du donneur, le type des accès que fera le receveur. Même en inoculant avec la même seringue de sang deux individus, ces deux individus feront des accès d'un type différent : quotidiens chez l'un, ils pourront être tierces chez l'autre.

Cette irrégularité dans les accès correspond au point de vue parasitologique à un pléiomorphisme intense ; on rencontre en effet sur les frottis des parasites à tous les stades d'évolution. Il faut supposer, malgré tout, que ces multiples formes peuvent se grouper en souches qui évoluent à un rythme déterminé. Certaines souches n'évoluant plus, les accès se régularisent.

Ici encore, la notion des groupes sanguins a apporté une lumière, dans l'explication de la succession des accès. On conçoit, en effet, que dans le cas où le sang du donneur et du receveur sont incompatibles, c'est-à-dire que les globules rouges du donneur sont agglutinés par le sérum du receveur, de même que le temps d'incubation est allongé par suite de la gêne apportée à la diffusion des parasites, de même on conçoit qu'il s'opère une certaine sélection dans les formes parasitaires.

Et de nombreux expérimentateurs, Wagner von Jau-regg, Welthmar, ont établi que dans le cas où les groupes sont incompatibles, on rencontre le plus souvent la tierce simple, au contraire, dans le cas où les groupes sont compatibles, la forme quotidienne est la plus fréquente.

En général, deux accès sont nettement séparés par une chute thermique à 37° et même parfois au-dessous ; mais la courbe thermique peut prendre une allure anormale, prenant le type de *Fièvre subcontinue*.

Il y a des crochets à 40° sur un fond thermique qui ne descend pas au-dessous de 38°-38°5. L'état général devient mauvais.

Ce phénomène est dû en général à une double tierce dont les accès se prolongent tellement qu'ils deviennent subintrants. La cause ordinaire en revient à l'état général du malade, au peu de résistance de son organisme, plus qu'à la virulence de l'hématozoaire. Mais il convient tout de même de surveiller cet hématozoaire en faisant des frottis. Lorsque la température prend ce type, il peut y avoir du plasmodium praecox associé :

1°) soit que l'on ait inoculé par mégarde du plasmodium praecox, en même temps que du Pl. vivax ; comme nous l'avons vu au chapitre inoculation.

2°) soit que l'on ait impaludé avec du Plasmodium Vivax, un sujet qui a contracté auparavant un paludisme pernicieux en région endémique.

On peut voir au cours des accès de malaria tierce le plasmodium praecox se réveiller et donner lieu à des accès de tierce maligne.

Cette éventualité est assez rarement réalisée, car en général les anciens paludeurs rapatriés sont définitivement guéris de leur paludisme au bout d'un an ou deux de séjour, en dehors des foyers endémiques.

P. Chevallier a rapporté cependant une observation assez précise à ce sujet :

« Chez un homme qui onze ans auparavant à Salonique, avait contracté un paludisme très grave, la courbe thermique, après inoculation de fièvre tierce bénigne, fut la suivante : 2 jours à 38°5 comme il est habituel ; puis un accès franc non suivi de chute thermique ; le lendemain, montée à 41° puis 41°8, la température se maintient 6 heures après et ne baisse que sous l'influence de 1 gr. 50 de quinine ».

L'auteur n'a pas rapporté le résultat des frottis qui auraient précisé la nature du parasite, mais il est à supposer que l'impaludation survenue 11 ans auparavant était due au pl. praecox.

On a décrit à propos de la malariathérapie une évolution apyrétique de la malaria :

Louis Lambert a observé un paralytique général soumis au traitement malarique, porteur d'hématozoaire depuis plus d'un mois sans présenter d'accès fébriles.

Leroy, étudiant le mécanisme d'action de la malaria-thérapie, dit avoir obtenu chez des paralytiques généraux de bons résultats thérapeutiques dans les formes de malaria évoluant sans accès fébriles. Le résultat thérapeutique serait la preuve de l'évolution apyrétique de la malaria.

Ces faits sont d'interprétation délicate ; les auteurs trouvant des hématozoaires dans le sang n'apportent pas la preuve parasitologique de l'évolution du parasite, qui peut rester à l'état de vie latente dans le sang, sans se diviser.

Recherche des parasites au cours de l'évolution fébrile :

Il est classique de dire qu'il est facile de trouver les hématozoaires, qui seraient particulièrement nombreux dans le sang périphérique au moment des accès.

Or, dans la malaria inoculée, on peut faire chaque jour, depuis le premier jour de l'incubation, des examens du sang. De nombreux examens ont été faits dans le service de M. le Professeur Fribourg-Blanc ; nous-mêmes avons examiné quelques lames de sang de malades impaludés qui ont donné les résultats suivants :

Au cours de la fièvre d'invasion et des premiers accès, l'examen du sang est généralement négatif. C'est en général vers le quatrième ou cinquième accès que l'on commence à trouver facilement des schizontes dans le sang de l'inoculé. Dans un cas de Fribourg-Blanc les frottis sont même restés négatifs jusqu'au huitième accès.

Ces faits viennent à l'appui des observations de Yorke et Macfie qui estiment que dans 75 % des cas la fièvre précède l'apparition du plasmodium dans le sang de l'inoculé. Il faut donc distinguer : une *incubation thermique* et une *incubation parasitaire*, cette dernière étant beaucoup plus longue que la première.

Ces faits ne sont pas signalés dans les traités sur le paludisme naturel, mais il est probable qu'ils doivent en partie rester vrais. Il y aurait un intérêt pratique à les vérifier. En tous cas, ils viennent à l'encontre d'une affirmation trop absolue de Rieux, niant le paludisme lorsqu'on ne trouve pas d'hématozoaires dans le sang.

Rappelons encore que le pouvoir infestant du sang n'est pas en rapport avec la découverte du parasite sur les lames. Nous avons vu ce fait à propos de l'inoculation.

Nombre d'accès fébriles

On laisse en général évoluer 8 à 12 accès chez le malade impaludé ; après quoi on interrompt par la quinine. Il est rare que chez un individu n'ayant pas été impaludé antérieurement, les accès s'éteignent seuls, avant d'avoir atteint le nombre utile pour la thérapeutique.

Nous reviendrons sur ce point dans le chapitre consacré à l'immunité ; c'est dans ce chapitre que nous étudierons aussi l'avenir des malades inoculés, en tant qu'anciens paludéens.

CHAPITRE IV

THÉRAPEUTIQUE DU PALUDISME INOCULÉ

Nous signalerons tout d'abord la sensibilité extrême de ce paludisme aux agents thérapeutiques. Il faudra donc être assez prudent pour tirer de cette étude des conclusions s'appliquant au paludisme naturel.

Cette sensibilité aux médicaments est attribuée à l'absence d'évolution sexuée dans le corps du moustique, entraînant l'absence de gamètes. Une autre raison de la sensibilité réside dans ce fait qu'on inocule le malade en s'adressant à un malade en accès, qui n'a pas reçu de quinine ; de cette façon on inocule toujours au malade une souche de parasite qui n'a pas été mise antérieurement en présence de quinine, et qui par conséquent ne présente pas de formes de résistance.

Non seulement on arrête très facilement les manifestations cliniques aiguës, mais encore on stérilise très facilement le malade, qui dans la grande majorité des cas, ne fait pas de rechutes. Nous verrons plus loin ce qu'il faut penser de ce paludisme larvé et chronique auquel on attribue tant de manifestations morbides.

La quinine qui reste le médicament fondamental du paludisme naturel, demeure aussi celui du paludisme inoculé ; mais il y a depuis ces dernières années une série de nouveaux médicaments qui ont été essayés dans le paludisme inoculé.

La quinine.

La dose habituelle de 1 gr. à 1 gr. 50 que l'on donne d'emblée aux malades, arrête l'évolution des accès dès le premier jour. On poursuit cette médication quininique à la même dose pendant 5 à 6 jours, et on peut être certain d'enrayer de façon définitive l'évolution de la malaria provoquée. Il ne faut tout de même pas trop se fier sur cette sensibilité à la quinine, car on peut fort bien avec de petites doses arrêter l'évolution des accès sans stériliser le malade ; et on peut avoir ainsi au bout d'un certain temps des rechutes.

Avec M. le Dr Mollaret et Ph. Decourt, nous avons cherché sur plusieurs malades impaludés quelle était la plus petite dose de quinine capable d'arrêter l'évolution des accès. Avec la souche d'hématozoaire que nous utilisons à la Salpêtrière, en répétant deux jours de suite des doses de 0 gr. 15 à 0 gr. 20, nous arrêtons en général l'évolution des accès. Puis chez ces malades apyrétiques nous avons pratiqué 5 ou 6 jours après une injection sous-cutanée de 1 mmgr. d'adrénaline.

W. von Jauregg et d'autres auteurs ont préconisé

l'emploi de l'adrénaline pour provoquer une rechute du paludisme. S'appuyant sur le même principe Ph. Decourt préconise l'emploi de l'adrénaline en même temps que la quinine dans le traitement des paludéens anciens.

Le mécanisme d'action de l'adrénaline est très simple à expliquer ; il y a splénocontraction qui provoque une chasse de globules rouges dans la circulation périphérique. Les globules rouges parasités qui s'étaient accumulés dans la rate, à l'état de vie latente, rentrent dans la circulation périphérique et peuvent provoquer de nouveaux accès.

Pratiquement, dans un cas du service de M. le P^r Gougerot, nous avons obtenu, par deux doses quotidiennes de 0 gr. 20 de quinine un arrêt des accès, qui sont repartis au bout de 6 jours après injection de 1 mmg. d'adrénaline ; l'impaludé a recommencé à faire des accès francs et d'évolution caractéristique ; dans les autres cas nous n'avons obtenu que des crochets fébriles à 38°5, peu caractéristiques, sans rechute franche avec accès. Il semble donc bien que le parasite ne reprenne pas en général sa virulence normale après ces doses faibles de quinine, mais il faut savoir qu'il est tout de même à l'état de vie latente dans l'organisme, et par conséquent susceptible de donner des rechutes. Comme conclusion, il ne faut pas craindre de donner aux impaludés des doses assez fortes de quinine qui assureront une stérilisation complète du malade.

Nous avons parlé de l'injection d'adrénaline pour

faire repartir les accès, d'autres produits ont été employés : Dmelcos, vaccin typhique, nucléinate de soude.

La quinine à petites doses a été employée aussi pour amener une atténuation des accès, lorsque l'élévation thermique est trop accentuée, comme lorsqu'il arrive d'avoir une température au-dessus de 41°. Le moment le plus favorable pour administrer le médicament se trouve à la moitié de l'intervalle entre deux accès fébriles, moment où les formes parasitaires sont les plus fragiles.

Les petites doses de quinine arrivent encore à régulariser l'évolution des accès, transformant une forme quotidienne en une forme tierce ; la quinine agissant sur une seule génération de parasites, la plus fragile.

En réalité, étant donnée l'inconstance des résultats, et l'irrégularité des accès du paludisme, soit dans leur succession, soit dans l'importance de l'élévation thermique, les résultats de l'effet des petites doses de quinine sont assez difficiles à apprécier. Il nous semble plutôt qu'il y aurait un seuil d'action de la quinine au-dessous de ce seuil pas d'effets appréciables, au-dessus arrêt des accès, sans qu'il y ait d'ailleurs stérilisation du malade.

Ces doses sont d'ailleurs mal déterminées : Mühlens et Kirschbaum ont remarqué à l'occasion de la malaria inoculée que des parasites apparemment réfractaires à la quinine chez un individu, se montraient parfaitement sensibles au médicament quand ils évoluaient après inoculation chez un autre sujet. Les auteurs concluent que l'action de

la quinine sur les parasites est complexe et que le rôle de l'organisme n'est pas négligeable. Il y aurait chez l'individu composition d'une « combinaison curative », plus ou moins efficace.

.. *Les autres médicaments.*

Beaucoup d'autres médicaments ont été utilisés en dehors de la quinine ; nous n'en citerons que quelques-une :

Les *arsénicaux*, sont tous efficaces ;

Gerstmann avec une injection de Novarsénobenzol de 0, 15 g. transforme la fièvre quotidienne en fièvre tierce simple.

Le stovarsol est aussi très efficace.

Pour la *plasmoquine* les résultats sont plus inconsistants. Wagner von Jauregg a remarqué, qu'après plusieurs passages de souches ainsi atténuées, la résistance des parasites croît de telle sorte qu'on est arrivé à employer des doses 5 à 6 fois supérieures aux doses primitives sans obtenir aucun effet sur les accès.

L'*action préventive* des médicaments du paludisme a été étudiée à propos de la malariathérapie. Celle-ci constitue, en effet, un moyen assez sûr d'étudier l'action préventive des produits, puisqu'on agit alors que la maladie a été sûrement inoculée.

Ciucca, Baltéanu et Ballif ont rapporté à la société de pathologie exotique les résultats de l'inoculation de 20 pa-

ralytiques généraux, avec des souches de plasmodium praecox. A partir du jour suivant l'inoculation, ils ont soumis les impaludés à un traitement abortif, par la plasmochine, la quinio-plasmine, la quinine, le quinio-stovarsol. Aucun des malades ne s'est infesté sauf un des huit ayant reçu du quinio-stovarsol.

Nous rapporterons l'observation d'un malade observé dans le service de M. le D^r Crouzon :

Le malade était en traitement par le stovarsol pour une paralysie générale puis il est inoculé, mais par mégarde le lendemain on fait encore une injection de stovarsol ; à aucun moment le malade n'a présenté des symptômes de paludisme.

On voit ainsi l'action très efficace au point de vue préventif d'une seule injection de stovarsol sodique.

CHAPITRE V

L'IMMUNITÉ

Nous séparerons ce chapitre en deux parties : dans la première nous étudierons les processus d'immunité au point de vue biologique ; dans la deuxième partie, nous envisagerons l'influence de ces processus sur l'évolution du paludisme.

LES PROCESSUS D'IMMUNITÉ

Le paludisme expérimental apporte une large contribution à cette étude, en nous permettant de suivre au jour le jour les variations de ces processus depuis l'inoculation.

Les modifications de la formule sanguine

Nous savons que l'évolution du paludisme s'accompagne, lors de la période des accès, d'une diminution marquée du nombre des globules rouges, d'un abaissement du taux de l'hémoglobine et d'une perturbation considérable de la formule leucocytaire.

Les deux premières modifications sont le témoin de la « virulence élective » de l'hématozoaire pour le globule

rouge. Nous signalerons un fait intéressant noté par Bertrand, qui a étudié les modifications de la formule sanguine chez les paralytiques généraux impaludés : il y a surproduction de globules rouges dans les premiers jours de la maladie par hyperfonctionnement des organes hématopoïétiques. Ce n'est que dans les jours qui suivent que la destruction des hématies s'accroît graduellement pour arriver à des chiffres assez bas : il y a alors intoxication et fatigue des organes hématopoïétiques.

Voyons maintenant les modifications de la formule leucocytaire.

Nous ne nous attarderons pas à étudier cette formule au moment de l'accès où interviennent les phénomènes de choc qui bouleversent l'équilibre leucocytaire. Voyons ce qu'est cette formule pendant l'apyrexie : il y a leucocytose avec notable prépondérance de monocytes et en particulier de grands monos. Carnot a montré in vitro, l'action destructive de ces grands monos sur l'hématozoaire, en dehors d'ailleurs de toute phagocytose. Mais à propos du paludisme expérimental, on a constaté qu'il y a des modifications de la formule leucocytaire dans la période d'incubation. La monocytose classique de la période d'état précède l'apparition de la fièvre.

Les modifications sérologiques

Passons en revue les différentes propriétés acquises par les sérums des malades impaludés :

Les anticorps paludéens. Leur mise en évidence.

Abrami et Senevet, Carnot, ont montré l'existence du pouvoir schizontolytique du sérum de paludéens. Mais ce pouvoir schizontolytique apparaît à la fin des accès et ne subsiste pas.

Ziemann a recherché l'existence d'anticorps chez les convalescents : il n'a trouvé in vitro aucune action spécifique du sérum de convalescent sur les parasites.

D'autre part, Celli a montré que l'injection de sérum de malades guéris n'empêchait pas l'évolution des accès fébriles.

Ces dernières expériences ont été reprises par Hoff et Kauders, qui ont obtenu des résultats tout différents. Ils ont mis en évidence in vivo la présence d'anticorps paludéens dans le sérum de malade à malaria qui « reste engourdie », ayant arrêté spontanément leurs accès tout en restant porteurs de parasites. Les auteurs ont injecté par voie intra-veineuse à petites doses ce sérum à des malades en accès ; ils ont constaté que ce sérum était capable d'arrêter du moins pour un certain temps l'infection malarienne et de la mettre sous une forme latente : arrêt de la température avec recherche de parasite positive, ou même, du moins en ce qui concerne les accès de fièvre, de l'arrêter complètement.

Les auteurs concluent : « Il est donc possible de transposer les puissances immunisatrices, qui se forment chez

des hommes atteints de malaria une deuxième fois, sur d'autres patients par voie d'immunisation passive ».

Nous avons repris ces expériences avec M. le Docteur Mollaret à la Salpêtrière. Nous avons réimpaludé un vieux paralytique général, qui avait été antérieurement impaludé 3 fois ; ce malade après 2 crochets fébriles à 38°5 sans accès francs est devenu apyrétique. Nous nous sommes adressés à ce sujet, pour avoir du sérum contenant des anticorps paludéens.

Nous avons pratiqué l'expérience à deux reprises, en injectant à des malades en accès, par voie sous-cutanée, une première fois 25 cc, une deuxième fois 75 cc de sérum. Dans ces deux cas nous n'avons obtenu aucune action sur la courbe fébrile. Nos expériences ne peuvent faire nier les résultats obtenus par les autres auteurs, car elles n'ont pas été assez nombreuses ; nous n'avons employé que la voie sous cutanée, qui n'est pas la voie préconisée par les auteurs allemands ; enfin nous ne nous sommes adressés qu'à un seul donneur, or Hoff et Kauders ont insisté sur un fait général d'ailleurs, pour les sérums de convalescent: les sérums ont une richesse variable en anticorps suivant les donneurs.

Les auteurs allemands ont encore utilisé le sérum de malade à malaria « endormie » en l'injectant chez un malade en période d'incubation de malaria, ils ont noté dans ces cas de profondes modifications de l'allure de la période fébrile.

Bien que ces expériences n'aient pas de portée pratique au point de vue traitement du paludisme, elles sont importantes au point de vue théorique. Elles sont la preuve de la présence « in vivo » d'anticorps paludéens.

Beaucoup de chercheurs ont tenté de mettre en évidence dans le sérum de paludéens, par diverses réactions, les anticorps du paludisme.

La réaction de fixation du complément pratiquée par Goudon, Thomson, A.F.X. Henry, n'a donné que des résultats inconstants. Récemment des auteurs polonais ont insisté sur ce fait de contrôler la réaction de fixation par la réaction de Bordet Wassermann. Il y aurait similitude de l'antigène paludéen et de l'antigène syphilitique.

Beaucoup plus précis sont les résultats apportés par la *réaction d'Henry*, dont le principe est le suivant :

« Un antigène venu de l'extérieur, un *exo-antigène* se développant dans l'organisme produit dans cet organisme une réaction révélée par la production d'anticorps. Mais envisageons, au contraire, les « *endogènes* », c'est-à-dire les antigènes produits dans l'organisme même par certains processus pathologiques. Ce sera par exemple dans le paludisme ce pigment ocre ferrugineux et ce pigment mélanique que Kelsh et Kiener ont trouvé dans toutes les lésions anatomo-pathologiques de la malaria. Ils peuvent donner lieu à la formation d'anticorps spéciaux, les *anti-endogènes*. A.F.X. Henry a été amené à constater le pouvoir flocculant de sérums paludéens en présence d'antigènes

homologues de ces endogènes du paludisme : solutions de certains sels ferriques et suspension de pigments mélaniques ».

Le paludisme expérimental est venu apporter ici encore une facilité dans l'étude de ces réactions. Le Bourdellès et Chabrelié ont pratiqué cette réaction de multiples fois sur des paralytiques généraux impaludés. Ils ont pu noter les faits suivants : La réaction ne devient en général positive que vers le sixième ou septième accès. Elle est négative pendant la période d'incubation. Pendant les premiers accès la réaction est négative aussi bien pour la mélano que pour la ferro-floculation ; à partir du 4^e ou 5^e accès, on peut avoir une réaction dissociée, positive pour la mélano-floculation qui semble être la réaction la plus sensible ; elle reste négative pour la ferro-floculation jusqu'au 8^e accès.

Henry a signalé encore un fait important : les mélano et ferro-floculations deviennent négatives au cours des accès ; ce phénomène peut s'expliquer en supposant qu'au cours des accès, il y a neutralisation des anticorps par les endogènes libérés en grande quantité.

La réaction de Henry a été critiquée, car certains auteurs ont pensé qu'elle était plutôt la manifestation d'une composition chimique spéciale du sérum, qu'une manifestation biologique d'antigène sur anticorps.

Pour répondre à cette question, B. Le Bourdellès et L. Velluz ont dosé les protéines et les cholestérols sanguins

chez les malades impaludés et pour lesquels on pratiquait en même temps les réactions de Henry. Ces auteurs ont obtenu une malaria-floculation positive, avec un taux sensiblement normal des protéines et du cholestérol sanguins. La conception biologique de la réaction semble donc devoir être conservée.

Comme dernière manifestation de la réaction antigène-anticorps, il existe enfin les *manifestations allergiques* dans le paludisme, qui peuvent être mises en évidence par l'intra-dermo réaction.

Herrmann et Lipschitz ont fait des intra-dermo réactions en série, avec du sang de malade en accès. La réaction fut positive dans 85,7 % des cas de malaria. Cette intra-dermo réaction devient négative pendant l'accès ; ici encore, on peut expliquer ce phénomène, par la neutralisation des anticorps par les antigènes libérés en grande abondance au cours de l'accès.

Telles sont les différentes recherches qui mettent en évidence soit in-vivo, soit in-vitro, les processus de réaction de l'organisme dans la malaria.

Voyons maintenant quel rôle jouent ces réactions dans l'évolution clinique du paludisme. Peuvent-elles amener une guérison complète de l'individu infecté ? Rendent-elles l'individu, antérieurement infecté, réfractaire à de nouvelles inoculations ? C'est ce que nous étudierons dans les :

MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'IMMUNITÉ

Lorsque nous avons étudié l'évolution de la période fébrile, nous avons dit que nous interrompions le paludisme par la quinine vers le 8° ou 9° accès. Mais cette évolution est troublée par les effets de l'immunité :

1°) Assez rarement chez les individus antérieurement vierges de paludisme ;

2°) Chez les individus qui ont déjà contracté le paludisme.

1°) Dans la première catégorie, nous n'avons que rarement l'occasion de constater un arrêt spontané des accès. Vers le 8° ou 9° accès, actuellement, vers le 10° ou 12° accès, lors du début de l'application de la malaria, l'hématozoaire du paludisme inoculé ne semble pas gêné dans son évolution par les processus d'immunité de l'organisme. Cependant chez deux de nos sujets impaludés à la Salpêtrière, dans le service de M. le Dr Crouzon, nous avons constaté un arrêt au 8° accès ; nous rapprocherons ces deux observations :

1^{re} OBSERVATION. — M. D..., impaludé en février 32, fait 8 accès typiques, puis arrêt avec apyrexie complète pendant 8 jours. On pratique alors une injection intramusculaire de 1 mmg d'adrénaline, le lendemain apparaissent des accès francs, que l'on arrête définitivement après deux accès, par la quinine. Le malade n'avait jamais contracté le paludisme auparavant.

2° OBS. — M. C..., impaludé en mars 32 avec la mé-

me souche que D..., arrête ses accès après le 8^e accès ; apyrexie totale. Nous pratiquons à 3 reprises des injections intra-musculaires d'adrénaline, pas de nouveaux accès. Le malade est resté apyrétique pendant trois semaines ; nous lui avons administré de la quinine pour le mettre à l'abri d'une rechute.

Cette première catégorie de faits est à rapprocher de ce que l'on observe dans la fièvre tierce bénigne ; mais nous noterons cette phrase de Marchoux : « A partir du 2^e accès, l'altitude thermométrique atteinte au moment de l'accès fléchit et baisse progressivement. Après 4 ou 5 accès, rarement plus, parfois moins, la fièvre ne reparait plus, influencée par la schizontolyse. Ce calme dure une semaine ou deux et le cycle recommence ».

Dans le paludisme expérimental on ne constate pas une baisse et un arrêt aussi rapide des accès. Nous faisons cette remarque pour montrer que la virulence de cette souche de parasites, transmise d'homme à homme par cycle asexué, ne paraît pas aussi diminuée que le pensent certains malarialogistes.

Dans les phrases de Marchoux, citées plus haut, nous voyons que l'auteur attribue à la schizontolyse l'arrêt de la fièvre. Le paludisme expérimental apporte un argument à cette hypothèse. Certains auteurs pensent que l'arrêt de la fièvre et la guérison des paludéens, sont dus à l'épuisement du pouvoir schizogonique de l'hématozoaire en l'absence de cycle sexué. Or la malariathérapie nous mon-

tre que le pouvoir schizogonique du plasmodium paraît illimité.

Les expériences nous manquent pour savoir quel serait l'avenir de ces paralytiques généraux impaludés, privés de quinine. Nous reviendrons là-dessus à propos des sujets réimpaludés ; mais il se passerait ce qu'il se passe pour les individus ayant contracté le paludisme et n'habitant plus les régions endémiques : au bout d'un an ou deux il y aurait stérilisation naturelle, ainsi que l'a montré Rieux sur les paludéens rapatriés.

Disons quelques mots dans ce paragraphe de l'avenir des paralytiques généraux malariés et traités par la quinine. Chez tous les malades de la Salpêtrière, comme chez ceux de M. le Professeur Fribourg-Blanc, qui ont subi l'impaludation, nous n'avons pas constaté de rechutes de ce paludisme. Cependant Claude a rapporté trois cas où le paludisme a pu reprendre après trois semaines, deux mois et même un an. Ces cas sont exceptionnels, surtout lorsqu'on a donné une dose suffisante de quinine, et ne permettent pas de faire jouer un rôle marqué à la malaria chronique dans l'apparition de certains phénomènes morbides après impaludation.

Pour Leroy et Médakovitch, le paludisme latent serait la cause des délires secondaires, des crises épileptiques apparaissant après impaludation. Le Dantec, dans son livre, rapporte bien des formes psychiques de la malaria, mais ce sont des délires à type confusionnel apparaissant

lors des accès. De même, au cours des accès thermiques, on peut rencontrer chez un individu prédisposé, des crises épileptiques. Rieux ferait rentrer sûrement ces manifestations dans le « Pseudo Paludisme » que d'autres auteurs appellent « paludisme chronique ». Rieux pense, en effet, que l'on a comparé à tort l'hématozoaire avec le tréponème, car il y a entre ces deux protozoaires une différence essentielle :

Le tréponème vit dans tous les tissus qu'il peut tous indifféremment léser, alors que l'hématozoaire est un parasite strict du globule rouge. Donc, s'il peut léser directement les organes pendant la période aiguë, par spoliation sanguine intense, il est plus difficile d'admettre qu'il puisse léser ces organes alors que la malaria est à l'état latent. Rieux passe ensuite en revue toutes les atteintes viscérales que l'on attribue au paludisme en montrant qu'on peut toujours trouver une étiologie différente. Dans le cas des délires secondaires et des crises épileptiques, pourquoi ne pas penser au tréponème avant d'en rendre responsable l'hématozoaire.

2°) Chez les individus qui ont antérieurement contracté le paludisme, soit naturellement, soit artificiellement, les faits d'immunité sont naturellement beaucoup plus nets.

Tous les malariathérapeutes constatent les difficultés éprouvées, lorsque pour des nécessités thérapeutiques, ils désirent réimpaluder des malades. On constate, en effet :

- a) une prolongation du temps d'incubation ;
- b) une élévation thermique moins accentuée lors des accès ;
- c) très fréquemment les accès s'arrêtent spontanément alors qu'on n'a pas atteint les 8 accès nécessaires pour l'effet thérapeutique. Parfois même ils n'apparaissent pas du tout.

Nous rapportons à ce sujet trois observations intéressantes à comparer :

Obs. 1. — Service de M. le Professeur Fribourg-Blanc, du Val-de-Grâce : Gr. 1^{re} impaludation le 26 novembre 1931, le malade fait 11 accès tierces qui s'éteignent ensuite spontanément.

Le malade est réimpaludé le 15 janvier 1932 ; on n'obtient que quatre accès, qui s'éteignent spontanément sans quinine.

Obs. 2. — Service de M. le Professeur Fribourg-Blanc. Le malade M... est impaludé une première fois le 23 octobre 31. On coupe le paludisme au 5^e accès, par 0 gr. 25 de quinine. Le dernier accès ayant eu lieu le 5 novembre 1931. Le malade est réimpaludé le 17 décembre 31, par voie intra-musculaire, puis nouvelle inoculation intra-veineuse le 29 décembre suivie de 9 accès qui s'éteignent spontanément sans quinine.

Les deux observations sont intéressantes à rappeler : le premier malade qui a fait 11 accès lors de sa première

impaludation semble avoir acquis une immunité plus forte que le deuxième malade qui n'en a fait que 5. En effet, le premier malade, lors de la réimpaludation, fait 4 accès seulement alors que le second en fait 9 avant de les éteindre spontanément.

Voici une troisième observation d'un malade du service de Monsieur le Docteur Crouzon :

P..., âgé de 53 ans, est malarié la première fois le 27 novembre 31, par voie sous-cutanée, il fait 8 accès que l'on interrompt par la quinine. Il est impaludé de nouveau le 24 juin 32 par injection sous-cutanée de 10 cc de sang. On note 4 accès du 7 au 12 juillet, qui s'éteignent pour reprendre du 26 au 31 juillet, pour s'éteindre définitivement. Le 24 août on réinocule le malade avec 10 cc de sang malarié, par voie intra-veineuse, le malade est un mois après cette nouvelle et 3^e impaludation, complètement apyrétique.

d) On a noté parfois les phénomènes opposés à ceux précédemment décrits, à savoir qu'il ne semble pas s'établir d'immunité mais au contraire une sensibilisation au paludisme. Ces cas sont exceptionnels.

Quels sont les moyens utilisés par les malariathérapeutes pour vaincre cette immunité ?

1°) L'injection intra-veineuse de sang virulent, mais il y a des échecs, comme dans notre observation 3.

Eustatziu et Ionesco disent réussir leur inoculation

dans 100 % des cas en faisant des transfusions massives de sang ; nous verrons que Ciucca et Ballif, dans leur étude sur l'immunité paludéenne, nous donnent des résultats opposés.

2° Emploi de médications déclenchant les accès : injections de nucleïnate de soude, de vaccins, d'adrenaline, ne donnent que des résultats inconstants.

3° Chevallier donne une méthode qui apporterait des résultats excellents :

Elle consiste à « compléter » la quantité d'hématozoaires nécessaire au déclenchement des accès, grâce à la réinjection d'une petite quantité de sang paludéen, 1cc. par voie intra veineuse, 2 à 4cc. par voie sous cutanée. Cet apport de parasite ne fait qu'exagérer une infection déjà existante, mais latente, car dans ces cas la période d'incubation est réduite au minimum : 6 à 12 heures dans le cas d'injection intra-veineuse, 1 à 2 jours dans le cas d'injection sous-cutanée.

Dans l'observation 2, on voit que ce procédé a été employé avec succès.

4° Emploi d'une autre souche de tierce bénigne que celle déjà employée lors de la première inoculation. Car l'immunité semble plus étroite entre parasites d'une même souche, qu'entre parasites de souches diverses.

5° On peut encore faire appel à une autre espèce d'hématozoaires. On inoculera par exemple avec du *Plasmodium malariae* des individus antérieurement malariés avec

du vivax. Il n'y a pas d'immunité croisée entre les trois types de parasites. La théorie pluraliste trouve ici encore un argument pour démontrer qu'il existe 3 types bien distincts d'hématozoaires du paludisme.

6° On peut tenter l'inoculation par les anophèles comme le font les auteurs anglais avec de bons résultats.

Voici maintenant les résultats des études statistiques, faites par Ciucca, Balif et Vieru sur l'immunité dans le paludisme expérimental :

Les études portent sur 518 paralytiques généraux, soumis à la malaria.

1° Dans un pays à endémie malarienne de gravité moyenne, le pourcentage des inoculations positives (A +, P +), à la suite d'une première inoculation est de :

53,3 % pour la tierce bénigne ;

61,3 % pour la fièvre quarte ;

80 % pour la Lavernia (tierce maligne).

2° Un pourcentage de

18,6 % pour la T. bénigne ;

15 % pour la fièvre quarte ;

18 % pour la Lavernia,

présentent P + temporaire avec A = 0.

Plus de 95 % de ces porteurs de tierce bénigne se débarrassent spontanément des parasites.

3° A la suite d'inoculations répétées de sang virulent de tierce bénigne de passage, on a réussi à conférer une

immunité contre cette même souche de plasmodium vivax dans 100 % des cas.

Cette immunité résiste même à une transfusion de 65 à 220 cc de sang virulent de la même souche de passage de plasmodium vivax.

67 % seulement de ces malades résistent AoPo à une inoculation d'épreuve d'une *autre* souche de plasmodium vivax.

22 % devenus porteurs de parasites P + sans accès, Ao se débarrassent spontanément de leurs parasites.

Pareils faits d'immunité ont été démontrés en dehors du paludisme expérimental.

Marchoux déclare dans son livre que cette « immunité acquise » n'est pas douteuse. Témoin en est cette immunité des indigènes adultes, vivant dans les contrées endémiques, ne présentant même pas de parasites dans le sang, alors que les enfants constituent un réservoir constant de virus.

Marchoux a démontré expérimentalement cette immunité qui est parfois très « énergique », il a inoculé à deux nègres adultes par voie intra-veineuse 10 cc de sang de paludéen contenant de nombreux parasites. Ni l'un ni l'autre n'ont présenté la moindre élévation de température. Malgré de fréquents examens, aucun parasite n'a été trouvé dans leur sang. Nous reviendrons sur ce dernier point qui ne répond pas à la définition de la prémunition.

Les médecins exerçant en régions endémiques ont constaté le fait bien mis en évidence expérimentalement par Ciucca, Balif et Vieru : il semble que cette immunité soit surtout marquée pour des parasites d'une même souche, si bien que lorsqu'il y a importation de nouvelles souches par des immigrants, on peut voir se déclarer des épidémies foudroyantes.

Dans quel type doit-on ranger l'immunité conférée par le paludisme ?

Est-ce une maladie à « immunité vraie », c'est-à-dire une maladie dont l'atteinte confère à l'organisme après guérison, une résistance absolue à une inoculation nouvelle. Telles sont la rougeole, la variole, la typhoïde. Les microbes disparaissent de l'organisme après la première atteinte, et s'ils sont réinoculés disparaissent de l'organisme sans donner de manifestations morbides.

L'immunité paludéenne est-elle, au contraire, une « prémunition », c'est-à-dire que le paludisme provoquerait dans l'organisme, tant qu'il est *porteur de germes*, une résistance à la surinfection ? Le paludisme rentrerait ainsi, d'après Edm. Sergent, dans le cadre des maladies comme la tuberculose, la syphilis, les brucelloses ; maladies qu'on appelle encore allergisantes.

Comme dans ces dernières maladies, l'immunité paludéenne ne peut se comparer par son efficacité à l'immunité vraie de la rougeole, de la scarlatine. Comme dans la tuberculose, nous avons vu que nous obtenions par des

intra-dermo réactions la preuve de manifestations allergiques.

Mais il nous semble moins vrai que le malade doit être porteur de garmes au moment de la surinfection. En effet, les paralytiques généraux que nous réimpaludons et qui résistent à une nouvelle inoculation du parasite, ont été en général complètement stérilisés de leur paludisme par des doses fortes de quinine. Ils ne présentent aucun signe de paludisme latent. Souvent ces malades présentent, lors de la réinoculation, temporairement un parasitisme de leur sang qui disparaît au bout d'un certain temps, ainsi que l'ont montré Ciucca et Balif.

Ces faits coïncident avec ceux rapportés par Marchoux, lorsqu'il nous dit que les nègres adultes immunisés ne présentent pas de parasites dans leur sang, alors que les enfants sont un réservoir de virus constant.

Ces faits d'immunité n'ont pas encore pris une large importance au point de vue pratique ; ils montrent tout de même que l'étude de la thérapeutique par les sérums et les vaccins dans le paludisme n'est pas à négliger entièrement.

CONCLUSIONS

1°) L'inoculation artificielle du paludisme nous permet d'établir la possibilité d'une transmission de la maladie par d'autres insectes que les moustiques. L'évolution sexuée n'est pas indispensable, dans la reproduction de l'hématozoaire.

Le paludisme expérimental n'est pas transmissible, en général, par le moustique.

2°) L'incubation du paludisme artificiel a une durée variable suivant la voie d'inoculation. La transfusion massive de sang impaludé d'un malade en accès rend cette durée nulle.

Ce temps d'incubation est en relation avec les groupes sanguins du donneur et du receveur.

Il existe des paludismes à incubation prolongée.

3°) Les groupes sanguins du donneur et de l'inoculé influent aussi sur la succession des accès.

Il faut distinguer une incubation thermique et une incubation parasitaire, cette dernière étant beaucoup plus longue que la première.

4° Le Paludisme inoculé est très sensible aux diffé-

rents agents chimiques : quinine, arsénicaux ; mais les médicaments doivent être donnés à dose suffisante pour agir sûrement sur le parasite et pas uniquement sur l'évolution des accès.

5°) Les processus d'immunité sont faciles à mettre en évidence dans l'organisme impaludé :

soit indirectement par la séro-floculation de Henry ;

soit directement par l'action des sérums de malades à « malaria endormie » sur les accès en évolution d'autres malades.

Cliniquement, ces processus se traduisent par la grande difficulté qu'ont les malariathérapeutes à réimpaluder les malades.

Cette immunité explique la guérison du paludisme vrai et la rareté du paludisme chronique.

Vu : Le Président de thèse,

GUILLAIN.

Vu : Le Doyen,

BALTHAZARD.

Vu et permis d'imprimer.

Le Recteur de l'Académie de Paris :

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMI et SENEVET : Recherche sur la pathogénie du Paludisme à Plasmodium Falciparum. Rôle de l'Immunité. La Réaction schizontolytique. Mécanisme des rechutes (Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux de Paris. Mars 1917. P. 519). — Pathogénie de l'accès Palustre (*Ibid.*, Juin 1919, p. 530 et 537).
- BERTRAND : La formule sanguine des Paralytiques généraux soumis à la Malariathérapie (Union Médicale du Canada, 1928, p. 131).
- BORDET : Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses.
- BRAVETTA GIOVANNI : Sul tipo febbrile della malaria inoculata (Note E. Riviste di Psichiatria).
- CARNOT P. : Sur la schizontolyse au cours de l'accès de paludisme. Action du sérum, des leucocytes, des extraits spléniques (Bulletin de la Société de Biologie, 1917, p. 575 et 685).
- CHABRELIÉ : Contribution à l'étude de la séro-floculation du Paludisme. Thèse de Lyon, 1928.

- CHEVALLIER Paul et SCHWOB : Transmission fortuite du Paludisme (Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 1929, p. 1189).
- CHEVALLIER P. : Quelques particularités des réimpaludations thérapeutiques (S. M. des Hôpitaux de Paris, 1929).
- CIUCCA, BALLIF, VIERU : Sur la biologie de l'hématozoaire dans l'infection expérimentale par le sang virulent. (Société de Biologie, 1929).
- CIUCCA, BALTEAUN, BALLIF : Paludisme expérimental. Traitement abortif. (Bulletin de la Société de pathologie exotique, 1931, p. 645).
- CIUCCA, BALLIF et VIERU : Immunité dans le paludisme expérimental. Archives roumaines de pathologie expérimentale et de microbiologie, juin 1930.
- CLAUDE : Annales médico-psychologiques, 1931, p. 176.
- COULLOUDON : Contribution à l'étude de la paralysie générale : l'impaludation cérébrale. Thèse Paris, 1932.
- CORRADI : La formule leucocytaire dans la période d'invasion du paludisme expérimental. Il Policlinico sezione Medica. Juillet 29.
- CROUZON et VOGT : Résultats de la malariathérapie dans la paralysie générale. Bull. général de thérapeutique. Août-Sept. 1927.
- DECOURT Ph : Traitement des paludismes anciens par spléno-contractions adrénaliniques répétées. Revue de Médecine et d'hygiène tropicales, 1931.

DUCOSTÉ : Impaludation cérébrale. Bulletin de l'Académie de Médecine, 1932.

EUSTATZIU et IONESCO : Pathogénie de l'Accès de malaria. Archives roumaines de pathologie expérimentale, 1929, p. 387.

FRIBOURG-BLANC : Traitement de la paralysie générale et du tabès, par la malaria provoquée. Masson et Cie. Edit. 1929.

— La malariathérapie dans le tabès. Concours médical, 28.

GRAVIER et MORENAS : Paludisme à incubation prolongée. Lyon Médical, 1930, p. 155.

GUILLAIN et PERON : Les résultats de la malariathérapie chez les paralytiques généraux à la clinique des maladies nerveuses de la Salpêtrière (Bull. Acad. de Méd., 3 déc. 1929, p. 538).

HENRY A. F. X. : Séroflocculation palustre. Compte rendu du 2^e congrès international du paludisme. Alger, 1930.

O. HERRMANN et LIPSCHITZ : Intra-dermo réaction dans la malaria. Riforma Medica, Nov. 1930, p. 187.

JAMES et SHUTE : Rapports sur les premiers résultats fournis par les travaux de laboratoire sur le paludisme en Angleterre (Publication de la S.D.N. Hygiène, 1926).

OTTO KAUDERS : Was hat die Malariatherapie der Parasi-

- tenkunde geleistet ? Wiener Med. Woch. 1928, p. 917.
- B. P. KONCHELEVSKI : En faveur de l'incubation prolongée du paludisme et essai de son explication. Vratchebnoïe Delo, n° 6, 1929.
- LAMBERT LOUIS : L'accès paludéen ne paraît pas être dû à un choc hémoclasique. Bull. Société de Biol. 1928
- LE BOURDELLES et SEDALLIAN : Précis d'Immunologie. Doin et Cie. 1930.
- LE BOURDELLÈS-LIEGEOIS-CHABRELIÉ : La séroflocculation du Paludisme. Archives de médecine et de pharmacie militaires, 1930.
- LE BOURDELLÈS : Sur la pathogénie du paludisme. Paris Médical, 1929.
- LE DANTEC : Précis de Pathologie exotique. Collection Testut.
- LEROY et MEDAKOVITCH : Paralysie générale et Malariathérapie. Doin et Cie, 1930.
- LEROY, MEDAKOVITCH et MORICER : Remarques sur l'étiologie des délires secondaires chez les paralytiques généraux après impaludation. Annales Médico-Psycho. 1931.
- MARCHOUX : Paludisme.
- MARCHOUX et MACÉ : Cas d'inoculation positive sans réaction thermique ; Société de Biologie, 1928.
- MARINESCO et SWIFT : Inoculation expérimentale de la malaria par voie rachidienne. Soc. de Biologie, 1928.

MOLLARET : Le Traitement de la paralysie générale en 1932. Ce qu'il nous apprend.

NICOLE et STEEL : Results of second introduction of malaria in general paralysis of insane. (J. Neurol et Psychopath. 1927, p. 208).

J. RIEUX : A propos de la malariathérapie : Journal des Praticiens. Mars 1928.

— Paludisme et Pseudo-Paludisme. (La Pratique Médicale Illustrée).

SCHADOW : Inoculation de paludisme cause de paludisme congénital. Munchener Medizinische Woch. 1931, p. 947.

SCHAMBERG : Experiences with malaria inoculation in syphilis. Bull. New-York, Acad. Méd. 1928, p. 329.

Edm. SERGENT : De la Prémunition. Bulletin de la Société de Pathologie exotique 1929, p. 887.

WAGNER VON JAUREGG : La Malariathérapie : Arch. Dermat. syph. 1929, p. 649.

— La Malariathérapie : Wiener Med. Woch. 25 février 1928.

— Le traitement de la paralysie générale par les infections : Münchener Medizinische Woch. Janvier 1931.

WETHMAR : Groupes sanguins et paludisme par inoculation. Klinische Woch. 8 oct. 1927.

WINDEBERGER : Inoculation de la Malaria et Isoagglutinines. Wiener Klinische Woch. Juillet 1930, p. 932.

VARRINGTON YORKE et J.W.I. MACFIE : Observations de malaria faites durant le traitement de la paralysie générale. Transaction of the Roy Soc. of trop. med. and hygiène. 20 mars et 15 mai 1924.

ZALMAN COHN : Contribution à l'étude de l'impaludation répétée dans le traitement de la paralysie générale. Thèse de Paris, 1930.

IMPRIMERIE C. SERRE

23, Rue de Rocroy, PARIS (X^e)

